

Neurobiología del trastorno de la atención e hiperkinesia en el niño

J. Narbona-García, R. Sánchez-Carpintero

Unidad de Neurología Pediátrica. Dpto. de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, España.

RESUMEN

Los rasgos clínicos que configuran el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) parecen fundamentarse, desde la perspectiva neuropsicológica, en una disfunción temprana del sistema ejecutivo (tálamo-estriado-cortical). Los sujetos afectados presentan déficit del control inhibitorio, de la flexibilidad cognitiva, de la memoria de trabajo, de la autorregulación motivacional y, en definitiva, de la atención durante el procesamiento no automático de información. Los estudios de neuroimagen han mostrado disminución volumétrica de las estructuras prefrontales, del caudado y del pálido, que sustentan la función ejecutiva. Los potenciales evocados cognitivos durante tareas de atención sostenida poseen latencias alargadas y topografía aberrante. Los estudios con neuroimagen funcional y los modelos experimentales animales permiten postular un déficit dopaminérgico de las estructuras citadas en sujetos con TDAH, lo que fundamenta la favorable respuesta, de casos bien diagnosticados, a los fármacos psicoestimulantes. Nunca debe faltar una intervención psicopedagógica para lograr que el sujeto madure su locus de control interno de la atención y de la impulsividad.

PALABRAS CLAVE

Dopamina. Fisiopatología. Impulsividad. Sistema ejecutivo. Trastorno por déficit de atención e hiperkinesia.

| |
|--|
| <p>Correspondencia: Dr. Juan Narbona-García. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, s/n. E-31080, Pamplona.</p> |
|--|

INTRODUCCIÓN

La investigación en neuropsicología infantil a lo largo de las tres últimas décadas ha dado origen a un cuantioso número de publicaciones acerca de las bases biológicas del trastorno por déficit de atención e hipercinesia (TDA-H). En este artículo se pretende realizar una revisión de los datos más relevantes al respecto.

En las referencias [1-4] puede encontrarse una discusión detallada de la naturaleza y criterios diagnósticos del TDA-H. Las últimas versiones nosotáficas DSM-IV [5] y CIE- 10 [6] han logrado perfilar mejor este trastorno y sus posibles asociaciones a otras entidades nosológicas como el trastorno de conducta desafiante, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de tics, los trastornos de aprendizaje y los trastornos del ánimo. Aunque el TDA-H constituye un terreno abonado para los otros trastornos, éstos se dan, muchas otras veces, de forma independiente.

Es preciso tener en cuenta que el núcleo neuro-comportamental del TDA-H masivo se da probablemente en 1-2% de niños y adolescentes [7,8], si bien, con criterios diagnósticos ciertamente laxos, se llegaron a publicar en ámbito norteamericano cifras de prevalencia hasta quince veces más altas que en la bibliografía europea, sobre todo cuando se tienen en cuenta todas las posibles asociaciones comórbidas antes citadas. Un niño desmotivado hacia la escuela a causa de un trastorno de aprendizaje sin apoyo y adaptación curricular adecuados, o un niño deprimido-ansioso, o aquel otro que exhibe una conducta disocial-desafiante-agresiva, son demasiadas veces diagnosticados, simplistamente, de TDA-H con la subsiguiente prescripción de fármacos psicoestimulantes cuando, en realidad, se precisaría comenzar con una intervención psicosocial, pedagógica y psiquiátrica adecuada a cada caso. De las tres formas de presentación clínica que hoy se admiten para el TDA-H (predominantemente desatencional, predominantemente hiperkinética y mixta), las dos últimas son las más frecuentes y constituyen terreno propicio para trastorno de conducta; en cambio, la forma predominantemente desatencional sin hipercinesia se suele asociar a trastornos de aprendizaje y/o del lenguaje y/o de la coordinación motora. La escuela escandinava [4,7] ha propuesto la denominación Deficit in Attention, Motor control and Perception (DAMP) para el cuadro en el que coexisten los citados trastornos; esta asociación es, de hecho, frecuente en la práctica diaria y coincide en términos generales con lo que clásicamente se denominaba “disfunción cerebral mínima”.

Los cuestionarios de conducta [7,10,11] constituyen un interesante complemento para obtener información de los maestros y también para objetivar, con parámetros cuantitativos, la evolución clínica de los pacientes en el curso de las intervenciones terapéuticas.

FISIOPATOLOGÍA DEL TDA-H

La atención es una función compleja, integrada por diversos componentes [12,13]. El subsistema atencional anterior o supervisor [14] es un instrumento básico del 'sistema directivo cerebral' (*executive system*), que mantiene la actividad cognitiva del sujeto sobre un determinado tipo de estímulo o de tarea a lo largo del tiempo (atención

sostenida) y le permite seleccionar, entre múltiples y cambiantes aferencias, sólo aquellas que son pertinentes (atención selectiva, ya sea focalizada sobre un solo tipo de información o dividida entre varias informaciones o tareas). La atención en el procesamiento no automático de la información, la flexibilidad cognitiva, el control de impulsividad y la estabilidad comportamental son llevados a cabo por el citado sistema directivo [12,13,15] que tiene su base neurológica en unas redes funcionales fronto-estriado-límbico-tálamo-reticulares. La capacidad de atención es ya evidente en el recién nacido [16,17] y se desarrolla, en paralelo con la maduración de los lóbulos frontales y de sus conexiones, a lo largo de los primeros años de vida [18,19]. Mientras que el carácter finalístico de la actividad motora del niño aumenta, ésta va decreciendo cuantitativamente; ello contribuye que la conducta global del sujeto se haga progresivamente más estable, intencional y selectiva, con amplios márgenes de variabilidad normal en los diez primeros años [20].

Aportaciones de la neuropsicología

Los estudios iniciales se realizaron considerando la hiperactividad como el síntoma más prominente. Las primitivas hipótesis fisiopatológicas invocaron en el origen del trastorno tanto una hiperexcitabilidad como, por el contrario, una hipoexcitabilidad retículo-cortical que dejaría al sujeto sometido a un bombardeo excesivo por los estímulos del entorno, lo que se manifestaría por distractibilidad y turbulencia psicomotriz [21, 22]. Otros autores propusieron como posible causa del trastorno un descenso de la susceptibilidad al dolor y a la recompensa y por tanto a los mecanismos que facilitan el control sobre la conducta [23].

A partir de los años 70 se produjo un cambio conceptual al considerarse la inatención como el síntoma determinante del trastorno [24]. En los años 80 comenzó a considerarse la hipótesis de la hipofunción del sistema directivo. Los niños con TDA-H cometen una proporción significativamente alta de perseveraciones en el Wisconsin Card Sorting Test [19], revelando alteraciones en la flexibilidad cognitiva, aunque no todos los estudios son concluyentes a este respecto [25]. Además tienen dificultades, demostradas de forma consistente por diversos estudios, en tests de tipo Stroop que ponen a prueba la resistencia a la perturbación por tareas concurrentes [26] y obtienen un rendimiento significativamente inferior, frente a controles, en las tareas de procesamiento secuencial como, por ejemplo, las que forman parte de la batería K-ABC [27]. Estos tres hallazgos (perseveración, distractibilidad por estímulos concurrentes y déficit del proceso secuencial) son componentes característicos del déficit del sistema directivo. La hipótesis neuropsicológica de disfunción del sistema directivo cerebral surgió de la similitud observada de los síntomas de sujetos con lesiones estructurales del lóbulo frontal y, más tarde, de los estudios de lesiones de otras estructuras anatómicas conectadas funcionalmente con aquél [28]. En los últimos años se ha puesto énfasis en un modelo específico de disfunción del sistema directivo en niños con TDA-H; su autor propone que el déficit primario involucra la capacidad de inhibición comportamental, esencial para que el resto de las funciones ejecutivas (memoria de trabajo no verbal, memoria de trabajo verbal, autorregulación del afecto y la motivación, reconstitución) puedan ser ejercidas [25].

Dada la lentitud madurativa de los lóbulos frontales a lo largo de los diez primeros años, es raro observar síndromes frontales ‘clásicos’ en la infancia pero existen algunas

situaciones clínicas que se les aproximan, incluyendo inatención, desinhibición y dificultad en las tareas secuenciales. Así, por ejemplo, el síndrome *coktail-party* (desinhibición e hiperverbalismo vacío) de los niños con hidrocefalia crónica [29] y el síndrome verbal con 'déficit semántico-pragmático' [30]. Ciertas observaciones de epilepsia frontal infantil [31,32] y de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño [33] muestran los efectos de las descargas continuas intercricas, que producirían una ablación funcional prolongada del control frontal: los sujetos muestran déficit semántico y pragmático del lenguaje y dificultad en tests que requieren proceso secuencial; el cuadro es reversible mediante el correcto manejo del problema epiléptico de base.

El hemisferio cerebral derecho posee un papel más relevante que el izquierdo en la atención [34], en la integración visuoespacial y en el procesamiento de señales con matiz afectivo [35,36]. En una tarea de atención visuoespacial, un grupo de niños con TAD-H mostró, con respecto a los controles, un grado significativo de negligencia espacial unilateral izquierda [37]. Probablemente, en los sujetos con TDA sin hipercinesia, que frecuentemente asocian dificultades de integración perceptiva, torpeza motora y trastorno de aprendizaje, puede existir una disfunción del hemisferio derecho; en efecto, la variante sindrómica DAMP a la que anteriormente nos referimos, descrita por los autores suecos, tiene un perfil clínico que coincide con lo que se reconoce como síndrome del hemisferio derecho en el niño [4,7,9].

El examen clínico del niño afecto de TDA-H no descubrirá, por lo común, anomalías neurológicas mayores, aunque la presencia de éstas no invalidaría el diagnóstico de TDA-H si la conducta reúne las características del síndrome. Pero lo más frecuente será constatar pequeños índices de inmadurez perceptiva y motriz que clásicamente han sido denominados como 'signos neurológicos suaves' y constituyeron uno de los fundamentos de la antigua noción de 'disfunción cerebral mínima'. Estos signos consisten en: impersistencia motriz de la lengua o de los segmentos distales de los miembros, sincinesias en proporción inadecuada a la edad, dificultad para el equilibrio sobre un pie o durante la marcha en tándem, inmadurez en somatognosias digitales, etc. La constatación de estos signos discriminó correctamente al 89% de niños hiperactivos frente a normales [38], pero su presencia no es condición necesaria ni suficiente para el diagnóstico del TDA-H; tampoco se ha encontrado correlación concluyente con la severidad del trastorno atencional ni con la de la hiperactividad [39,40].

Datos neuroanatómicos

En estudios de neuroimagen se ha observado ausencia o inversión de la asimetría planimétrica que en los hemisferios cerebrales normalmente presentan los sujetos control, a favor del lado derecho, en la región frontal anterior, concluyendo que dicha área era deficiente en el grupo de niños con TDA-H [41]. El mismo y otros grupos han encontrado que la cabeza del núcleo caudado izquierdo era significativamente menor que la del derecho [42,43]. Estos hallazgos han sido corroborados por métodos de medición más fiables como la volumetría en lo referente a las estructuras implicadas. Se ha comprobado una disminución del tamaño de la cabeza del caudado derecho y del globo pálido bilateral, aunque en mayor medida en el derecho [44]. En niñas con TDA-H se ha encontrado disminución bilateral del volumen prefrontal posterior [45,46], así

como de ambos caudados y del pálido izquierdo [45]. También se ha observado disminución del volumen del vermis cerebeloso, especialmente en el lóbulo posteroinferior [44], hallazgo que está en consonancia con el papel que se ha observado que tiene también el cerebelo en tareas atencionales [47].

Datos neurometabólicos y neurofisiológicos

En los trabajos clásicos acerca de la encefalitis letárgica de Von Economo [48] se nos suministran algunas interesantes descripciones de trastornos comportamentales muy similares al TDA-H en supervivientes jóvenes con secuelas de menor grado que no llegaban a originar un síndrome rígido-acinético; es bien conocido que las lesiones histopatológicas de dicha encefalitis afectaban selectivamente al troncoencéfalo y a las regiones basales telencefálicas con sus vías monoaminérgicas. Esto mismo ha podido reproducirse en experimentación con simios: administrándoles crónicamente MPTP, sustancia tóxica sobre el núcleo caudado y el eje caudado-frontal, a bajas dosis no parkinsonizantes, los animales presentan atención dispersa, hipercinesia, impulsividad y dificultad para incorporar nueva información [49].

En un estudio de flujo sanguíneo cerebral regional con xenón radioactivo se ha demostrado que un grupo de niños con TDA-H ‘puro’ y otro con TDA-H ‘plus’ presentaban, respecto al grupo control, una hipoperfusión de las estructuras neoestriadas y frontales, más marcada en el hemisferio derecho; tras administración de metilfenidato, el flujo cerebral se normalizó [50]. En ratones inmaduros se provocó un cuadro comportamental análogo al TDA-H mediante inyección intracisternal del antagonista monoaminérgico 6-HODA y el cuadro revirtió administrando posteriormente D-anfetamina a los animales [51]. Más recientemente se ha comprobado mediante resonancia magnética funcional una hipoactividad fronto-estriada en adolescentes con TDA-H durante la ejecución de tareas de estimación temporal y de inhibición de respuesta motora [52]. El conjunto de los datos de la bibliografía permite postular, pues, que en el TDA-H existe un déficit fundamentalmente dopaminérgico. Otros neurotransmisores y neuromoduladores, como la serotonina, han sido estudiados sin resultados concluyentes [53,54], si bien varios experimentos recientes con la rata mutante DAT-KO, que carece del transportador para la dopamina, han mostrado que la conducta hiperkinética y dispersa de estos animales mejora con agonistas serotoninérgicos, sin que medien los mecanismos dopaminérgicos [80]. En la actualidad hay acuerdo general acerca de la eficacia terapéutica de los fármacos agonistas dopaminérgicos, tales como el metilfenidato (eficaz en el 70% de casos seleccionados con criterios diagnósticos estrictos), la clonidina (de eficacia similar al anterior fármaco) y los tricíclicos (indicados cuando se asocia ansiedad y/o trastorno del ánimo y cuando coexisten tics) [3,55].

Zametkin et al [56] han medido el metabolismo cerebral regional mediante PET-FDG durante una tarea de atención auditiva, comparando un grupo de adultos con antecedentes de TDA-H y un grupo normal; en el grupo TDA-H existía un hipometabolismo cerebral global que era más marcado en el córtex premotor y prefrontal superior. Pero usando idéntica metodología en adolescentes, el mismo equipo [57] no ha encontrado una reducción de metabolismo significativo en el grupo TAD-H, por contraste a lo observado en adultos.

Recientemente ha sido demostrada una resistencia aumentada de los receptores periféricos para la hormona tiroidea, genéticamente determinada, en 50% de entre 22 sujetos con supuesto TDA-H, frente un grupo de controles normales [58]; ello parecería abrir la posibilidad de un subgrupo etiopatogénico particular en el TDA-H, susceptible de manejo terapéutico endocrinológico; pero probablemente ésta es una entidad bien diferente del verdadero TDA-H. Por otra parte, los niños severamente hiperactivos poseen un anormal ritmo circadiano de cortisol y una falta de respuesta al test de supresión con dexametasona [59]. Ello podría explicar la elevada incidencia de trastornos del ánimo (depresión) eh, al menos, un subgrupo de niños con TDA-H [60].

Los potenciales evocados cognitivos de larga latencia, en especial sus componentes N200 y P300, muestran latencias alargadas y amplitudes disminuidas en los niños con TDA-H [61,62]; la mayor amplitud de la P300 se proyecta sobre los electrodos frontales en los sujetos con TAD-H en vez de hacerlo sobre los parietales, que es su topografía preferente en condiciones normales. Estas anomalías se normalizan tras la administración de metilfenidato [63].

FACTORES ETIOLÓGICOS

Existe una predisposición genética multifactorial [25], según los estudios de concordancia en gemelos [65-68], de seguimientos familiares verticales [69,70-72] y de estudios de niños adoptados [73]. Muy recientemente, en una pequeña proporción de sujetos con TDA-H se ha encontrado una repetición expandida de triplete en el gen DAT del transporte de la dopamina [74,75] y en el gen DRD4 del receptor para la dopamina [76,77]; estos resultados están pendientes de replicación.

Sobre la predisposición genética pueden actuar como desencadenantes diversos factores adquiridos en los períodos prenatal, perinatal y posnatal (hipoxia, aditivos alimenticios, metales pesados) aunque el conjunto de estudios acerca del papel de estos factores no aporta resultados concluyentes [78]. Se ha encontrado una prevalencia significativamente alta de trastornos de aprendizaje y de conducta (incluyendo hiperquinesia) en una serie de 33 sujetos seguidos hasta los 15 años tras haber presentado hipertonía y otros trastornos motores transitorios durante el primer año, con diversos factores de riesgo perinatal [79]. Por su parte, los factores de entorno psicosocial parecen justificar una elevada proporción de la varianza para trastorno de conducta y/o de las emociones cuando éstos se asocian a TDA-H, según se ha evidenciado en estudios verticales [64].

CONCLUSIONES

Cuando se analizan cuidadosamente los rasgos constitutivos del TDA-H y se les diferencia de los problemas comórbidos que pueden acompañarlo y de otros trastornos que pueden mimetizarlo, la metodología neuropsicológica reconoce que el núcleo fisiopatológico del TDA-H asienta sobre una disfunción del sistema directivo cerebral más o menos transitoria, ya que es una patología del desarrollo. Los factores genéticos juegan sin duda un importante papel. Los datos de investigación con neuroimagen

morfológica y funcional y los modelos animales corroboran la existencia de un déficit dopaminérgico en las estructuras estrio-frontales. De ahí la utilidad del tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos, que debe ser precedido y acompañado siempre de una intervención psicopedagógica conducente a ayudar a madurar la capacidad de autocontrol de la atención y de la impulsividad cognitivo-comportamental, así como las competencias de integración perceptivo-motora. Los trastornos de conducta o del ánimo que puedan coexistir deben ser también objeto de una intervención que implique al ámbito familiar y escolar. Con todo ello es posible propiciar un aceptable ajuste personal-social a estos sujetos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
2. Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 40-6.
3. Narbona J. Déficit de atención e hiperkinesia. En Narbona J, Chevrie-Muller C, eds. *El lenguaje del niño*. Barcelona: Masson; 1997. p. 327-42.
4. Gillberg C. Attention deficits and specific learning disorders. In Aicardi J, ed. *Diseases of the nervous system in childhood*. 2 ed. London: Mac Keith Press; 1998. p. 843-52.
5. American Psychiatric Association. *DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. Washington: APA; 1994. (Ed. española: *DSM-IV. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson; 1995).
6. World Health Organization. *ICD-10 Draft. Mental, behavioral and developmental disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992. (Ed. española: *Manual ICD-10. Trastornos mentales y del comportamiento*. Madrid: Meditor; 1992).
7. Gillberg C, Rasmussen P, Carlstrom G, Svenson B, Waldenstrom E. Perceptual, motor and attentional deficits in six-year-old children. *Epidemiological aspects*. *J Child Psychol Psychiatry* 1982; 23: 131-44.
8. Farré A, Narbona J. Índice de hiperkinesia y rendimiento escolar: validación del cuestionario de Conners en nuestro medio. *Acta Pediatr Esp* 1989; 47: 103-9.
9. Kadesjö B, Gillberg C. Attention deficits and clumsiness in Swedish 7-year-old children. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 796-804.
10. Conners A. Teacher Rating Scale for use in drug studies with children. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 884-8.
11. Farré A, Narbona J. Escalas de Conners en el trastorno de atención e hiperkinesia: nuevo estudio factorial en niños españoles. *Rev Neurol* 1998; 25: 200-4.
12. Colby CL. The neuroanatomy and neurophysiology of attention. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl): S88-S116.
13. Estévez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. La atención: una compleja función cerebral. *Rev Neurol* 1997; 25: 1989-97.

14. Norman DA, Shallice T. Attention to action. Willed and automatic control of behavior. In Davidson RI, Schwartz GE, Shapiro D, eds. *Consciousness and self-regulation*. New York: Plenum Press; 1986. p. 1-18.
15. Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes*. New York: Raven Press; 1986.
16. Brazelton TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Clinics in developmental medicine* (88). 2 ed. London: Spastics International Medical Publications-Blackwell; 1984.
17. Poch-Olivé ML, Narbona J. Valoración del 'estilo comportamental' durante el primer año de vida. *Acta Pediatr Esp* 1994; 52: 70-6.
18. Luria AR. *The working brain*. London: Penguin Books; 1973.
19. Chelune GJ, Ferguson W, Koon R, Dichey TD. Frontal lobe disinhibition in attention deficit disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 1986; 16: 213-9.
20. Taylor EA. Attention deficit. In Taylor EA, ed. *The overactive child*. *Clinics in developmental medicine* (97). Oxford: Blackwell; 1986. p. 73-106.
21. Laufer M, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J Pediatr* 1957; 50: 463-474.
22. Satterfield JH, Cantnell DP, Satterfield B. Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 839-844.
23. Wender P. *Minimal brain disfunction in children*. New York: Willey-Interscience; 1971.
24. Cohen NJ, Douglas VI. Characteristics in the orienting response in hyperactive and normal children. *Psychophysiology* 1972; 9: 238-345.
25. Barkley RA. *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press; 1997.
26. Gorenstein EE, Mammato CA, Sancy JM. Performance of inattentive-overactive children on selected measures of prefrontal-type function. *J Clin Psychol* 1989; 45: 619-32.
27. Robitaille A, Everett J, Thomas J. Etude neuropsychologique d'enfants de 7 à 12 ans présentant des troubles de l'attention. Inhibition du processus séquentiel et hypothèse frontale. *ANAE* 1990; 2: 60-4.
28. Cumings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
29. Hagberg B, Sjogren I. The chronic brain syndrome of infantile hydrocephalus. *Am J Dis Child* 1966; 112: 189-96.
30. Rapin I, Allen DA, Dunn MA. Developmental language disorders. In Segalowitz SJ, Rapin I, eds. *Handbook of neuropsychology*. Vol. 7. Amsterdam: Elsevier Science; 1992. p. 111-38.
31. Boone KB, Miller BL, Rosemberg L, Durazo A, McIntyre H, Weil M. Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. *Neurology* 1988; 38: 583-6.
32. Jambaqué I, Dulac D. Syndrome frontal réversible et épilepsie chez un enfant de 8 ans. *Arch Franc Pediatr* 1989; 46: 525-9.
33. Roulet-Pérez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna TH. Mental and behavioral deterioration in children with epilepsy and continuous spike-waves during sleep: acquired frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 661-74.
34. Mesulam MD. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981; 10: 309-25.
35. Ross ED. The aprosodias: functional-anatomic organization of the affects components of language in the right hemisphere. *Arch Neurol* 1981; 38: 561-9.

36. Gabari I, Narbona J. Lesión unihemisférica temprana y funciones neuropsicológicas: estudio en 24 hemipléjicos congénitos. En Narbona J, Poch-Olivé ML, eds. *Neuropsychologie infantile: données récentes*. Pamplona: Universidad de Navarra; 1987. p. 259-60.
37. Voeller KKS, Heilman KM. Attention deficit disorder in children: a neglect syndrome? *Neurology* 1988; 38: 806-8.
38. Denckla MB, Rudel RG. Anomalies of motor development in hyperactive boys. *Ann Neurol* 1978; 3: 231-3.
39. Shaffer D, Schonfeld I, O'Connor PA, Stokman C, Trautman P, Shafer S, et al. Neurological soft signs. Their relationship to psychiatric disorder and intelligence in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 342-51.
40. Del Giudice E, Romano A, Greco L, Servodidio C, Marra MT, D'Amato G. Disturbi da deficit della attenzione, percettivi e motori in età scolare. I. Aspetti della procedura di screening. *Riv Ital Pediatr* 1987; 13: 119-23.
41. Hydn GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder-hyperactivity. *Arch Neurol* 1990; 47: 919-26.
42. Hydn GW, Hem KL, Novey ES. Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993; 8: 339-47.
43. Mataró M, García-Sánchez C, Junqué C, Estévez-González A, Pujol J. Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol* 1997; 54: 963-8.
44. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vartuzis AC, Dickenstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
45. Castellanos FX. Neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder. *Proceedings of the International ADHD Symposium on Biological Causes and Treatments*. London: Novartis; 1998. p. 8-9.
46. Flipek PA, Seinrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
47. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997; 275: 1940-3.
48. Von Economo C. *La encefalitis letárgica. Sus secuelas y su tratamiento*. Madrid: Espasa-Calpe; 1932.
49. Roeltgen DP, Shneider JS. Chronic low-dose MPTP in non-human primates: a possible model for attention deficit disorder. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl): 80-7.
50. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48-52.
51. Schaywitz BA, Yager RD, Klopfer JH. Selective brain dopamine depletion in developing rats: an experimental model of minimal brain dysfunction. *Science* 1976; 191: 305-8.
52. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Bullmore ET, Brammer M, Williams SRC, et al. Hypofrontality in ADHD during executive functions shown with fMRI. *Proceedings of the International ADHD Symposium on Biological Causes and Treatments*. London: Novartis; 1998. p. 23.

53. Ferguson HB, Pappas BA, Trites RL. Plasma free and total tryptophan, blood serotonin and the hyperactivity syndrome: no evidence for serotonin deficiency hypothesis. *Biol Psychol* 1981; 16: 231-81.
54. Donnelly M, Rapoport JL, Potter WZ, Oliver J, Keysor CS, Murphy DL. Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity, clinical and biochemical findings. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 205-12.
55. Shaffer D, Schonfeld I, O' Connor PA, Stokman C, Trautman P, Spencer T, et al. Desipramine treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 354-60.
56. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumset J, et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 323: 1361-6.
57. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, et al. Brain metabolism in teenagers with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 333-40.
58. Hauser P, Zametkin AJ, Martínez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 323: 997-1001.
59. Kaneko M, Hoshino Y, Hashimoto S, Okano T, Kumashito H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 1993; 23: 59-65.
60. Weinberg WA, Brumback RA. The myth of attention deficit hyperactivity disorder: symptoms resulting from multiple causes. *J Child Neurol* 1992; 7: 431-45.
61. Lourich D, Stamm SJ. Event-related potentials and behavior correlates of attention in reading retardation. *J Clin Neuropsychol* 1983; 5: 13-37.
62. Woods D. The physiological basis of selective attention: implications of event-related potential studies. In Rohrbaugh JW, Parasureman R, Johnson R, eds. *Event-related potentials: issues and interdisciplinary ventages*. New York: Oxford Press; 1989. p. 112-23.
63. Narbona J, Artieda J. Effet du méthylphénidate sur la composante P-300 des potentiels évoqués tardifs dans le déficit d'attention. *ANAE* 1994; 6: 126-8.
64. Schachar R, Wachsmuth R. Hyperactivity and parental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 3: 381-92.
65. Willerman L. Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev* 1973; 44: 288-93.
66. Debray-Ritzen P, Ramos O, Messerschmitt P. Jumeaux monozygotiques avec syndrome de dysfonctionnement cérébral minime. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 598-600.
67. Faraone SV. Discussion of genetic influence on parent-reported attention related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 596-8.
68. Sherman DK, McGue MK, Iacono WG. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 532-5.
69. Cantwell DP. Psychiatric illness in the families of the hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 414-7.

70. Pauls DL, Shaywitz SE, Kramer PL, Shaywitz BA, Cohen DJ. Demonstration of vertical transmission of attention deficit disorder. *Ann Neurol* 1983; 14: 363. (Abstract).
71. Alberts-Corush J, Firestone P, Goodman JT. Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children. *Am J Orthopsychiatry* 1986; 56: 413-4.
72. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 431-5.
73. Van der Oord EJCG, Boomsma DI, Verhulst FC. A study of problem behaviors in 10-to 15 year-old biologically related and unrelated international adoptees. *Behav Genet* 1994; 24: 193-205.
74. Cook E, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-8.
75. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention-deficit hyperactivity disorder and a dopamine-transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 211-3.
76. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gen polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121-4.
77. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 38-41.
78. Taylor EA. The causes and development of hyperactive behavior. In Taylor EA, ed. *The overactive child. Clinics in developmental medicine* (97). Oxford: Blackwell; 1986. p. 188-60.
79. Pe Benito R, Santello MD, Faxas TA, Ferreti C, Fisch CB. Residual developmental disabilities in children with transient hypertonicity in infancy. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 154-60.
80. Gainetdinou RR, Wetsel VC, Jones SR, Levin DE, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999; 283: 397-401.

NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO DA ATENÇÃO E HIPERCINESIA NA CRIANÇA

RESUMO: Os sintomas clínicos que configuram o transtorno por déficit da atenção com hiperactividade (TDA-H) parecer fundamentar-se, pela perspectiva neuropsicológica, numa disfunção do sistema executivo (talamo-estrió-cortical). Os doentes apresentam deficiência do control inibitório, da flexibilidade cognitiva, da memória de trabalho, da motivação e, em definitivo, da atenção durante o processamento automático da informação. Os estudos de neuroimagem mostraram diminuição volumétrica das estruturas prefrontais, do caudado e do palido, que sustentam a função executiva. Os potenciais evocados cognitivos durante tarefas de atenção possuem latências alargadas e topografia anormal. Os estudos com neuroimagem funcional e os modelos experimentais em animais têm mostrado uma deficiência dopaminérgica nas estruturas citadas, o que fundamenta a resposta favorável, de casos bem diagnosticados, aos fármacos psicoestimulantes. Nunca deve faltar uma intervenção psicopedagógica para facilitar que o doente amadureça o seu locus de control interno da atenção e da impulsividade.

PALAVRAS CHAVE: Dopamina. Fisiopatologia. Impulsividade. Sistema executivo. Transtorno por déficit de atenção e hiperactividade.

NEUROBIOLOGY OF ATTENTION DEFICIT-HYPERACTIVITY DISORDER

SUMMARY: This is a review of current relevant evidences concerning the nature and pathophysiological mechanisms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). From a neuropsychological point of view, clinical symptoms seem to arise from an early dysfunction of the executive system. Patients with ADHD have deficits in inhibitory control, cognitive flexibility, working memory and self-motivation, and all of them account for the attentional deficit in non automatic information processing. Decrease in prefrontal, caudate and pallidal structures, which sustain the executive function, have been found in neuroimaging volumetry. Cognitive evoked potentials obtained during attentional tasks have augmented latencies and abnormal topography. A dopaminergic deficit in the structures sustaining executive function is postulated from the results in experimental animal models and from functional neuroimaging studies in patients, and this seem to be the foundation of the favorable outcome with psychostimulants in correctly diagnosed patients. Psychopedagogic interventions are necessary to help the patient in order to get an optimal internal locus of control, which is necessary for attention and impulsiveness inhibition, and also for compensation of associated disorders.

KEY WORDS: Attention deficit hyperactivity disorder. Dopamine. Executive system. Impulsiveness. Physiopathology.